

PCT

国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

2AL

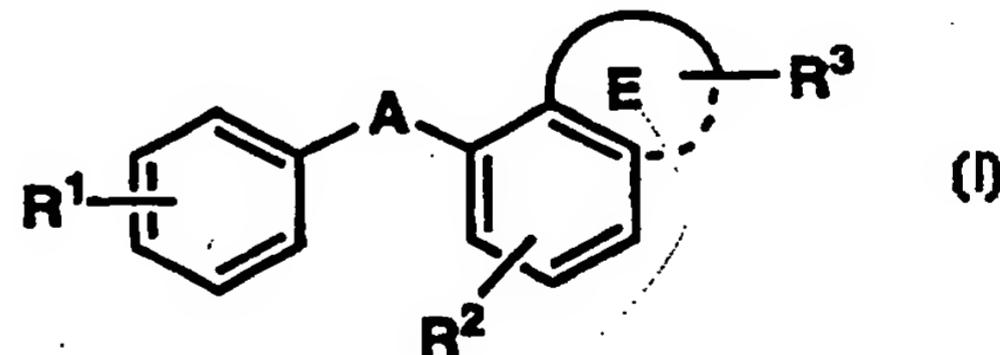
(51) 国際特許分類6 C07D 319/20, 311/24, 405/04, A61K 31/35, 31/335, 31/41, C07D 257/04, A61K 31/19, C07C 59/90		A1	(11) 国際公開番号 WO99/15520 (43) 国際公開日 1999年4月1日(01.04.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04116			
(22) 国際出願日 1998年9月11日(11.09.98)			
(30) 優先権データ 特願平9/255787 1997年9月19日(19.09.97)	JP		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 田嶋久男(TAJIMA, Hisao)[JP/JP] 中山幸介(NAKAYAMA, Yoshisuke)[JP/JP] 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)			

(54) Title: FUSED OR NONFUSED BENZENE COMPOUNDS

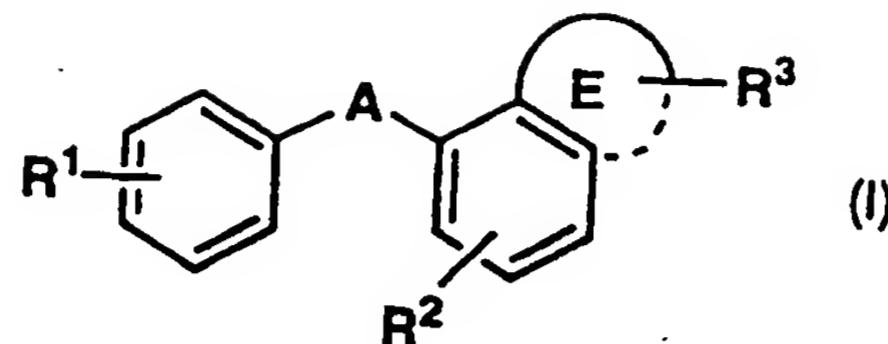
(54) 発明の名称 総合または非総合ベンゼン化合物

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I), nontoxic salts and acid addition salts of the same, and hydrates of both; and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) controllers containing the same as the active ingredient (wherein each symbol is as defined in the description). The compounds exhibit control effects against PPAR and are therefore useful as, e.g., antihyperglycemic drugs, antihyperlipidemic drugs, or preventive and/or therapeutic agents for metabolic diseases such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipemia, arteriosclerosis, circulatory diseases, polyphagy, and ischemic heart diseases.



一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、PPAR受容体を制御する作用を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および/または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルガリア	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN グイエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

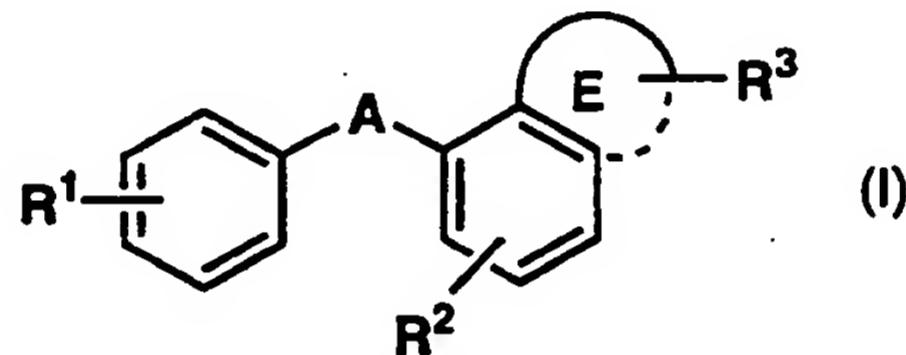
明細書
縮合または非縮合ベンゼン化合物

技術分野

5 本発明は、一般式 (I) で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびそれらの化合物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

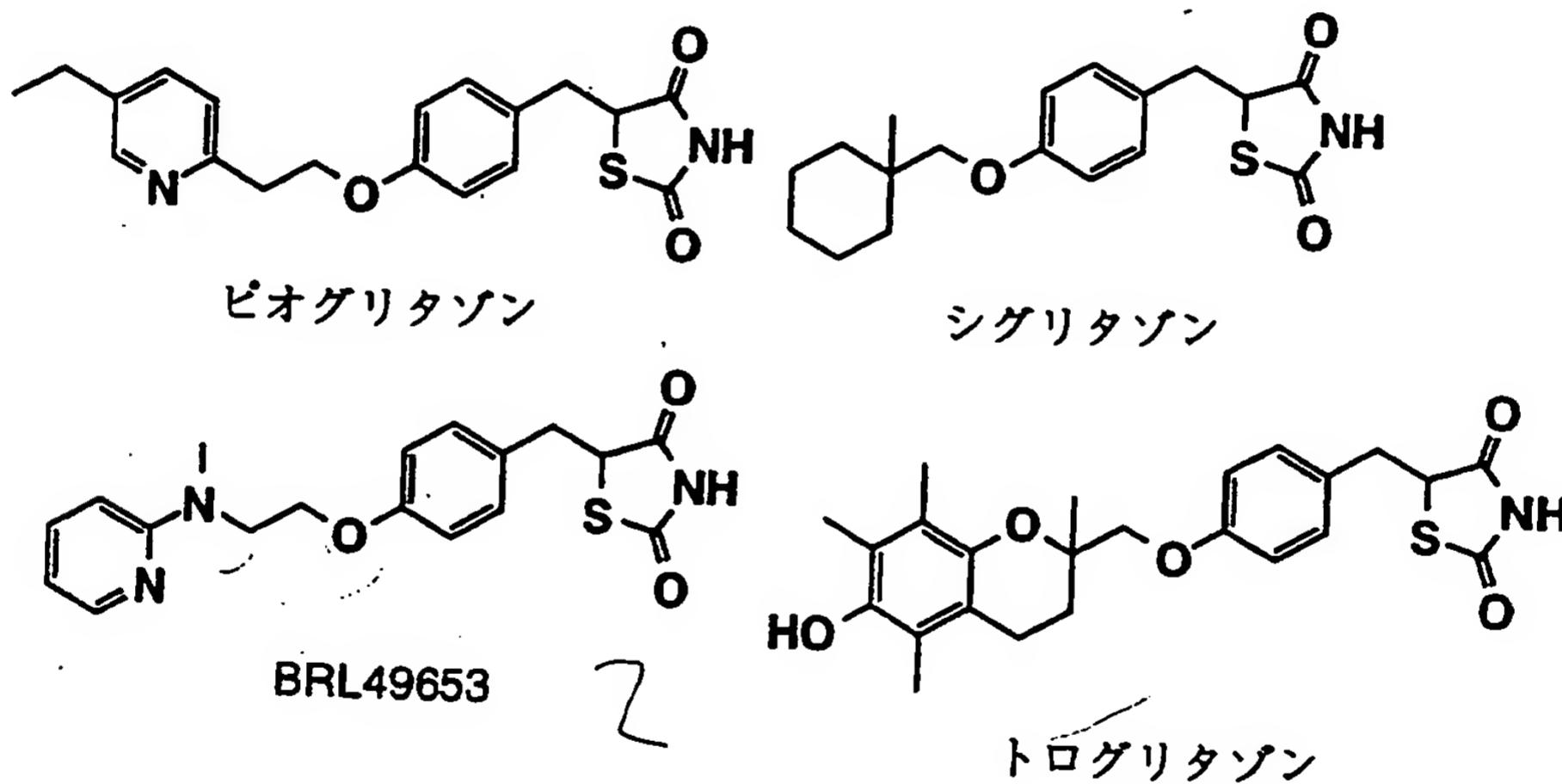
背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPAR受容体と略記する。) が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種から cDNA がクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では α 、 δ 、 γ の 3 種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression, 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol.

Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照）。さらに、 γ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 α 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 δ 型は組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照)。

ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。

10



また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR γ 受容体であり、PPAR γ の転写活性を増大させることが判明している
15 (Endocrinology, 137: 4189-4195 (1996); Cell, 83: 803-812 (1995); Cell, 83: 813-819 (1995); J. Biol. Chem., 270: 12953-12956 (1995) 参照)。従って、PPAR γ の転写活性を増大させるPPAR γ 活性化剤(アゴニスト)は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、PPAR γ ア

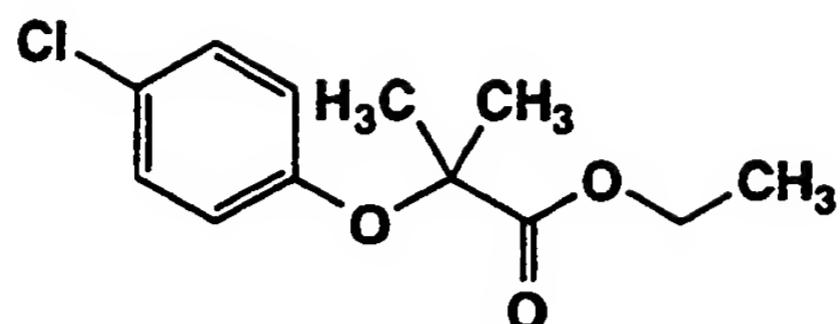
ゴニストは P P A R γ 蛋白自身の発現を亢進することが知られている(Genes & Development, 10: 974-984 (1996))ことから、P P A R γ を活性化するのみならず P P A R γ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体 P P A R γ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995) 参照) 、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997) 参照)。従って、P P A R γ 活性を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)や P P A R γ 蛋白自身の発現を減少できる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science, 274: 2100-2103 10 (1996) には、P P A R γ をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことから P P A R γ 蛋白には結合しないもののその活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。

これらのことから P P A R γ 受容体の活性化剤(アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できる P P A R γ 蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

一方、P P A R γ 受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できる P P A R γ 蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X 等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



クロフィブレート

フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R α 受容体であるこ
5 とも判明している (Nature, 347 : 645-650 (1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol.,
51 : 157-166 (1994); Biochemistry, 32 : 5598-5604 (1993) 参照)。これらのことから、
フィブレート系化合物が活性化しうる P P A R α 受容体の制御剤は、脂質低下
作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として
有用であることが期待される。

10 これ以外にも、P P A R α が関与する生物活性として、最近、W O 9 7 3 6
5 7 9 号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid
Res., 39, 17-30 (1998)には P P A R α 受容体の活性化によって高密度リポ蛋白
(H D L) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (L D L) コレ
15 ステロールや超低密度リポ蛋白 (V L D L) コレステロール、さらにはトリグ
リセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes, 46, 348-353
(1997)にはフィブレート系化合物の一つ、ペザフィブレートによって血中脂肪酸
組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。
従って P P A R α 受容体を活性化するアゴニストや P P A R α 蛋白自身の発現
を亢進する P P A R α 制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用である

20 ばかりでなく、H D L コレステロール上昇作用、L D L コレステロールおよび
／または V L D L コレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその
治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、
高血圧の改善、シンドローム X のリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症

予防にも有望であると考えられる。

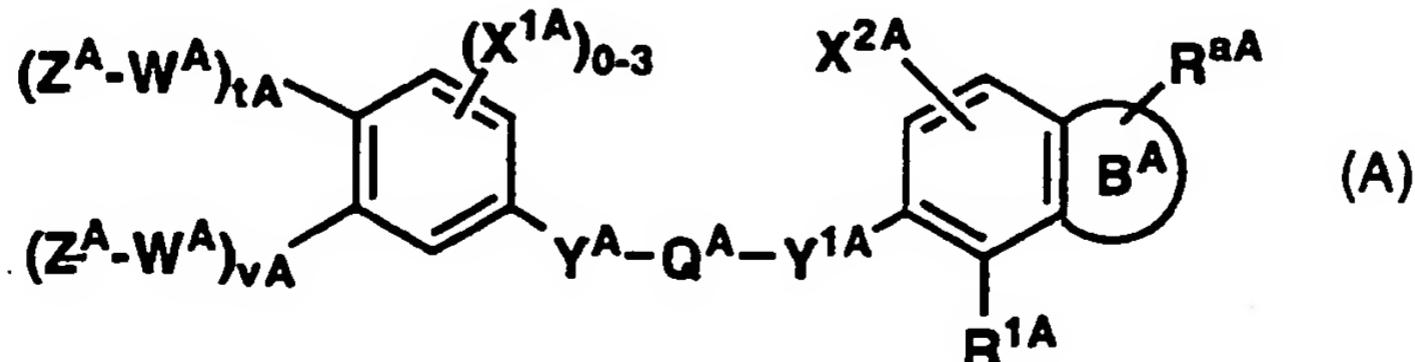
一方、PPAR δ 受容体を有意に活性化したリガンドやPPAR δ 受容体が関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR δ は、ときにPPAR β 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称5されている。これまでにPPAR δ の生物活性として、WO 96 01430号明細書にはhNUC1B（ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ）がヒトPPAR α や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近ではWO 97 28149号明細書において、PPAR δ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR δ を有意に活性化する化合物10（アゴニスト）が見出され、さらにこれらの化合物がHDL（高密度リポ蛋白）コレステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR δ を活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、血糖降下剤、糖尿病の治療やシンドロームXの15リスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

PPAR受容体調節剤に関する特許出願としては例えば、以下に示す5件の特許出願（一部、発明の背景で挙げたものも含まれる。）が知られている。

（1）WO 97 27857号明細書には、一般式（A）

20



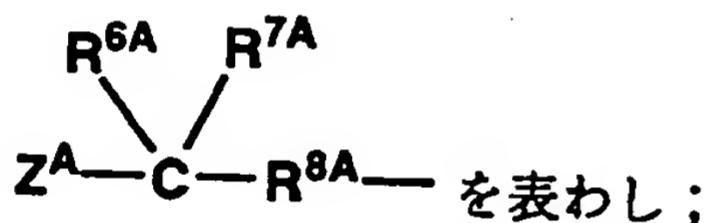
（式中、R^Aは水素原子、C1～6アルキル、C5～10アリール、およびC5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アリールおよびヘテロア

リールは1から3個のR^aAで置換されていてもよい；

R¹Aは水素原子、C1～15アルキル、C2～15アルケニル、C2～15アルキニルおよびC3～10シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個のR^aAで置換されていてもよい；

R³Aは水素原子、NHR¹A、NHアシル、C1～15アルキル、C3～10シクロアルキル、C2～15アルケニル、C1～15アルコキシ、CO₂アルキル、OH、C2～15アルキニル、C5～10アリール、C5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^aAで置換されていてもよい；

(Z^A-WA)はZ^A-CR⁶AR⁷A-、Z^A-CH=CH-、または



R⁸AはCR⁶AR⁷A、O、NR⁶AおよびS(O)_pAから選択され；

R⁶AとR⁷Aはそれぞれ独立して、水素原子、C1～6アルキルから選択され；BAは下記1)～3)から選択される；

1) 0～2個の二重結合およびO、S、Nから選択される、1個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個のR^aAで置換されていてもよい、

2) 0から2個の二重結合を含む炭素環であり、炭素環は5または6員のいかなる位置で、1から3個のR^aAで置換されていてもよい、

3) 0～2個の二重結合およびO、S、Nから選択される、3個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環

のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個のR^aAで置換

されていてもよい；

X^{1A}とX^{2A}はそれぞれ独立して、水素原子、OH、C₁～15アルキル、C₂～15アルケニル、C₂～15アルキニル、ハロゲン原子、OR^{3A}、C₅～10アリール、C₅～10アラルキル、C₅～10ヘテロアリールおよびC₁～10アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aA}で置換されていてもよい；

R^{aA}はハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、OCF₃、-O-、CN、NO₂、R^{3A}、OR^{3A}、SR^{3A}、=N(ORA)、S(O)R^{3A}、SO₂R^{3A}、NR^{3A}R^{3A}、NR^{3A}COR^{3A}、

NR^{3A}CO₂R^{3A}、NR^{3A}CON(R^{3A})₂、NR^{3A}SO₂R^{3A}、COR^{3A}、CO₂R^{3A}、CON(R^{3A})₂、SO₂N(R^{3A})₂、OCON(R^{3A})₂から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のハロゲン原子またはC₁～6アルキルで置換されていてもよい；

Y^AはS(O)_{pA}、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-、

-NRA-、-O-、-SO₂NH-、-NH₂SO₂-から選択され、

Y^{1A}はOおよびCから選択され、

Z^AはCO₂R^{3A}、R^{3A}CO₂R^{3A}、CONHSO₂Me、CONH₂および5-(1H-テトラゾール)から選択され、

t^Aおよびv^Aはそれぞれ独立して、0または1を表わし、t^A+v^Aは1であり；

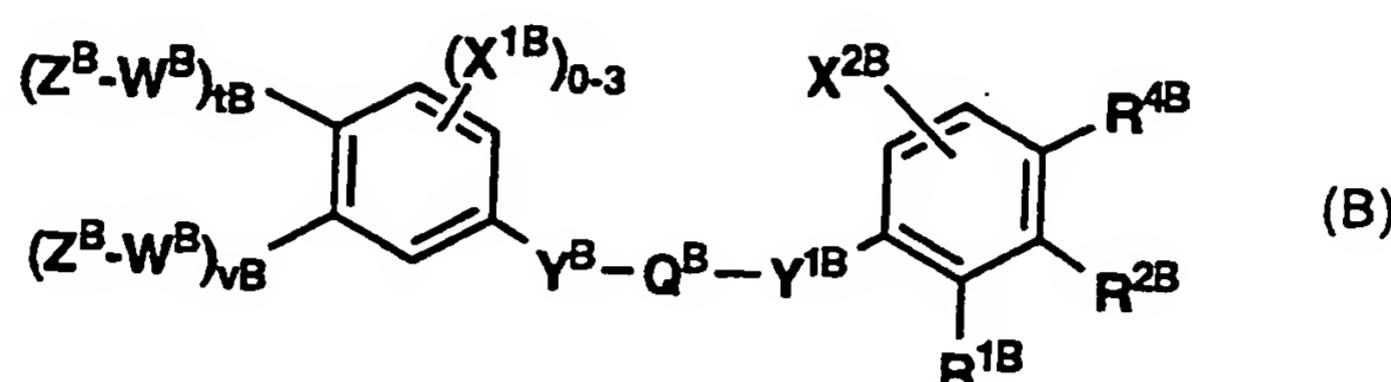
Q^Aは飽和または不飽和の直鎖の2～4のハイドロカーボンを表わし、

p^Aは0から2である。)

で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩がPPAR δ 受容体の調節剤であり、糖尿病、肥満、および高脂血症等の治療に有用であることが記載されている。

(2) WO 97 28137号明細書にも、上記と同様の化合物がPPAR δ 受容体の調節剤であり、同様の疾患に有用であることが記載されている。

(3) WO 97 28115号明細書には、一般式 (B)



5

(式中、R^Bは水素原子、C1～6アルキル、C5～10アリール、およびC5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

10 R^{1B}は水素原子、C1～15アルキル、C2～15アルケニル、C2～15アルキニルおよびC3～10シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

15 R^{2B}は水素原子、C1～15アルキル、アシル、C2～15アルケニル、OR^{3B}、CO₂アルキル、C(O)R^{3B}、OH、-OC(O)R^{3'B}、C2～15アルキニル、C5～10アリール、C5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

20 R^{3B}は水素原子、NHR^{1B}、NHアシル、C1～15アルキル、C2～15アルケニル、C1～15アルコキシ、CO₂アルキル、OH、C2～15アルキニル、C5～10アリール、C5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

R^{3B}

R^4B は R^2B 、 $-BB-R^5B$ または $\sim C=Y^{2B}$ から選択されるが、

ただし、 (Z^B-WB-) が $Z^B-CR^6BR^7B-$ を表わし、 Y^B が O を表わし、かつ R^4B が R^2B を表わすとき、 R^2B は、アセチル、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリールを表わさないか；

5 もしくは (Z^B-WB-) が $Z^B-CR^6BR^7B-$ を表わし、 Y^B が O を表わし、

 R^{3B}

かつ R^4B が $\sim C=Y^{2B}$ を表わすとき、 Y^2B は、 O を表わさないか、もしくは (Z^B-WB-) が $Z^B-CR^6BR^7B-$ または

 $R^{6B} R^{7B}$

式 $Z^B-C-R^{8B}-$ (式中、 R^8B は、 O を表わす。) を表わし、 Y^B が S または O を表わし、かつ R^4B が $-BB-R^5B$ を表わすとき、 B^B は、 O 、 S を表わさないものとし；

R^5B は $C5 \sim 10$ アリールおよび $C5 \sim 10$ ヘテロアリールから選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは 1 から 3 個の R^aB で置換されていてもよい；

B^B は O 、 S (O) p^B および NR^1B から選択され；

15 (Z^B-WB-) は $Z^B-CR^6BR^7B-$ 、 $Z^B-CH=CH-$ 、または

 $R^{6B} R^{7B}$

$Z^B-C-R^{8B}-$ を表わし；

R^8B は CR^6BR^7B 、 O 、 NR^6B および S (O) p^B から選択され；

R^6B と R^7B はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1 \sim 6$ アルキルから選択され；

X^1B と X^2B はそれぞれ独立して、水素原子、 OH 、 $C1 \sim 15$ アルキル、 C

20 $2 \sim 15$ アルケニル、 $C2 \sim 15$ アルキニル、ハロゲン原子、 OR^3B 、 $C5 \sim 10$ アリール、 $C5 \sim 10$ アラルキル、 $C5 \sim 10$ ヘテロアリールおよび $C1 \sim 10$ アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリー

ルおよびヘテロアリールは1から3個のR^aBで置換されていてもよい；R^aBはハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、OCF₃、-O-、CN、NO₂、R³B、OR³B、SR³B、S(O)R³B、SO₂R³B、NR³BR³B、NR³BCOR³B、NR³BCO₂R³B、

5 NR³BCON(R³B)₂、NR³BSO₂R³B、COR³B、CO₂R³B、CON(R³B)₂、SO₂N(R³B)₂、OCON(R³B)₂から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のハロゲン原子またはC1～6アルキルで置換されていてもよい；

Y^BはS(O)_pB、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-、

10 -NR^B-、-O-、-SO₂NH-、-NHSO₂-から選択され、Y^{1B}はO、NR^BおよびCから選択され；Y^{2B}はO、N(C1～15)アルキル、N(CO₂)アルキル、N-Oアルキル、N-OアシルおよびN-OHから選択されるが、ただし、Y^{2B}がOを表わし、R³BがCH₃を表わす場合、n^Bは2を表わすものとし、

15 Z^BはCO₂R³B、R³BCO₂R³B、CONHSO₂RB、CONH₂および5-(1H-テトラゾール)から選択され、t^Bおよびv^Bはそれぞれ独立して、0または1を表わし、t^B+v^Bは1であり；

Q^Bは飽和または不飽和の直鎖の2～4のハイドロカーボンを表わし、

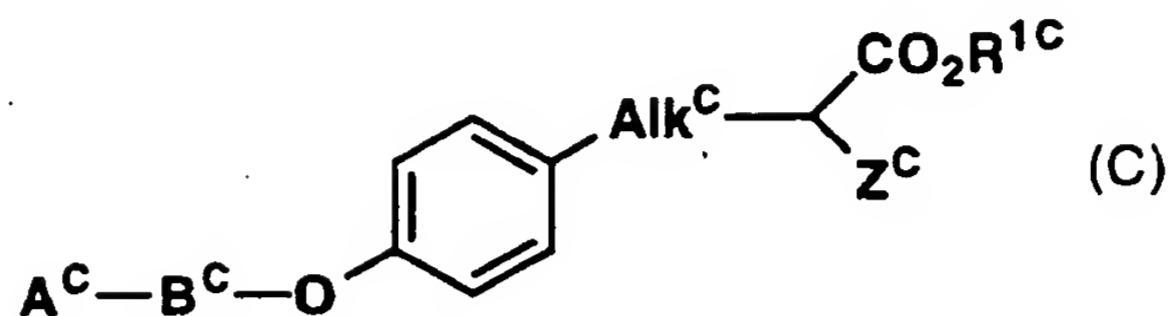
20 p^Bは0から2である。)

で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩がPPAR δ 受容体の調節剤であり、同様の疾患に有用であることが記載されている。

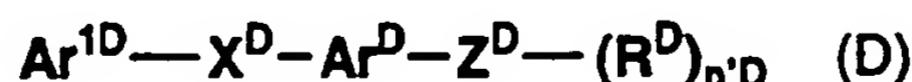
(4) WO 97 28149号明細書にも、上記一般式(A)、(B)で示される化合物と同様の化合物がPPAR δ 受容体の調節剤であり、同様の疾患に

25 有用であることが記載されている。

(5) WO 97 31907号明細書には、一般式 (C)



5 (式中、A^Cはフェニル等であり、前記フェニルは一つまたはそれ以上のハロゲン原子、C1～6アルキル、C1～3アルコキシ、C1～3フルオロアルコキシ、ニトリルまたは-NR^{7C}R^{8C} (式中、R^{7C}、R^{8C}は独立して、水素原子またはC1～3アルキルを表わす。) で置換されてもよい；
 B^CはC1～6アルキレン、-M^C-C1～6アルキレン、C1～6アルキレン
 10 -M^C-C1～6アルキレン基 (基中、M^CはO、SまたはNR^{2C}を表わす。)
 等を表わし；
 Alk^CはC1～3アルキレンを表わし；
 R^{1C}は水素原子またはC1～3アルキルを表わし；
 Z^Cは-(C1～3アルキレン)フェニル、または-NR^{3C}R^{4C}から選択さ
 15 れる。)
 で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩が、PPAR γ アゴニスト活性を有していることが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。
 一方、縮合または非縮合ベンゼン化合物として、例えば(6)特開昭61-267532
 20 (対応ヨーロッパ公開0181568)号明細書には、一般式 (D)



(式中、Ar^{1D}は窒素、硫黄または酸素異項環または芳香族環を表わし；

A_r^D はフェニル環または窒素、酸素または硫黄異項環を表わし；

A_r^D および A_r^{1D} は、H、 CH_3 、低級アルキル、アリール、アールアルキル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、 CF_3 、カルボキシ、アルキルカルボキシ、オキソ、ニトロ等によって完全に置換されていても、あるいは不完全に

5 置換されていてもよく；

X^D は $-O(CHR^{1D})_{nD}-$ 、 $-NR^{2D}(CHR^{1D})_{nD}-$ 、アルキレン
(主鎖中2つまでの炭素原子および4つまでの全炭素原子)、 $-CO-(CHR^{1D})_{n'D}-$ 、 $-CH(OH)-(CHR^{1D})_{nD}-$ 等を表わし、

10 Z^D は、主鎖中10までの炭素原子および12までの全炭素原子および0~2つの二重結合を有するアルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、酸素、硫黄またはアミノ窒素原子を介して A_r^D に連結されていてよく、

$n'D=1$ の時には、 R^D は =O、 OR^{3D} 、 R^{1D} 、 $-COR^{4D}$ 等から選択され、；

R^{1D} は H または CH_3 を表わし；

15 R^{4D} は、 OR^{2D} 等を表わし；

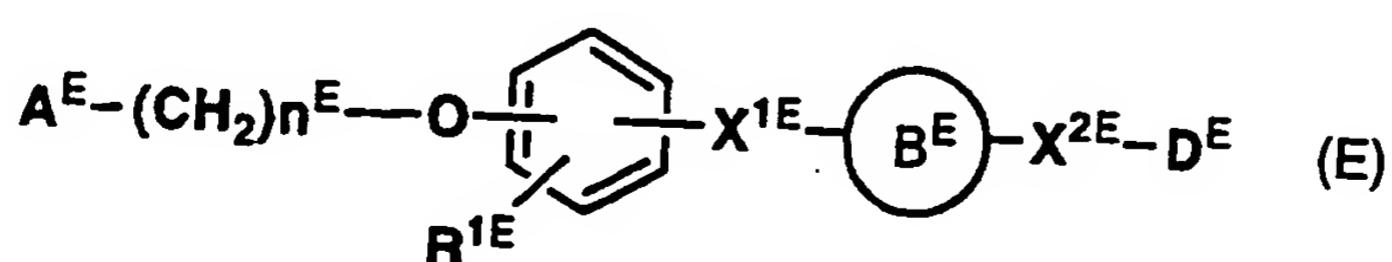
R^{2D} は H、低級アルキル等を表わし；

$nD=0$ または 1；

$n'D=1~7$ 。)

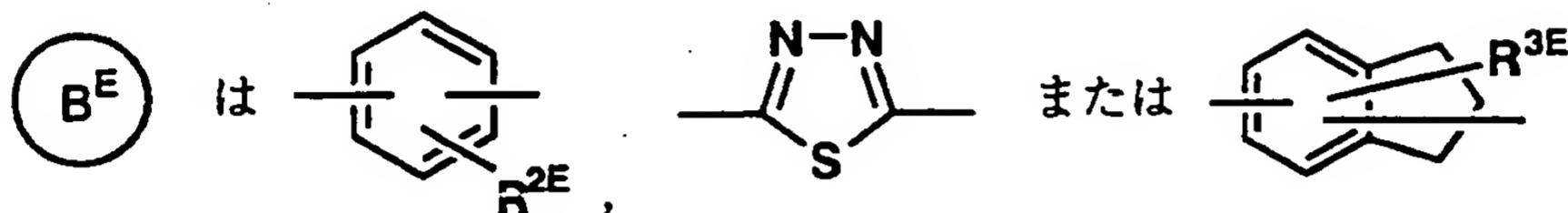
20 で示される化合物およびその塩がリポキシゲナーゼ阻害活性に基づく抗炎症作用、抗アレルギー作用を有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

(7) WO 8605779号明細書には、一般式 (E)



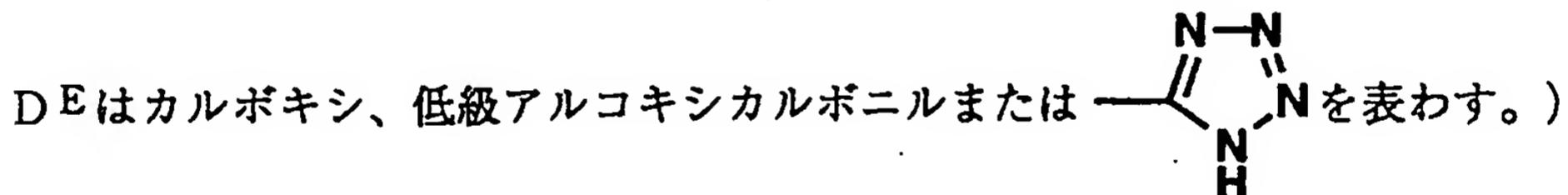
(式中、 A^E は水素原子、フェニル、フェノキシを表わし、 n^E は3から10までの整数を表わし、 R^1E は水素原子または低級アルコキシを表わし、

5 X^1E は $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 等を表わし、



(式中、 R^2E は水素原子、ハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ等を表わし、 R^3E は水素原子、水酸基または低級アルコキシを表わす。)で示される基を表わし、

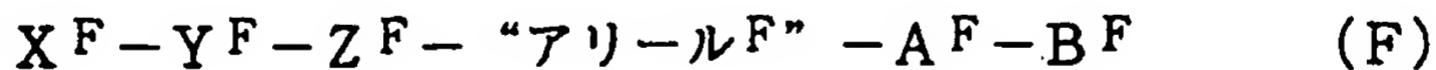
10 X^2E は $-CH=CH-$ または $-Y^3E-Y^4E-$ 基 (基中、 Y^3E は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ を表わし、 Y^4E はC1~6アルキルを表わす。)を表わし、



で示される化合物およびその塩がSRS拮抗作用に基づく抗アレルギー作用を

15 有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

(8) 特表平8-504194 (対応WO 94 12 181)号明細書には、一般式 (F)



20 (式中、“アリールF”は0、1、2、3または4個のN原子を含み、置換基を持たないかまたは R^5F で置換された単環式芳香族6員環系であり； X^F はN、O、Sから選択された0、1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、置換基を持たないかまたは R^1F 、 R^2F 、 R^3F もしくは R^4F で置換された単

環式または多環式の芳香族または非芳香族4～10員環系等であり、ここでR^{1F}、R^{2F}、R^{3F}およびR^{4F}は、水素、C1～10アルキル、C1～4アルコキシC0～6アルキル等から成る群から独立して選択され；Y^FはC0～8アルキル、C0～8アルキル-O-C0～8アルキル、

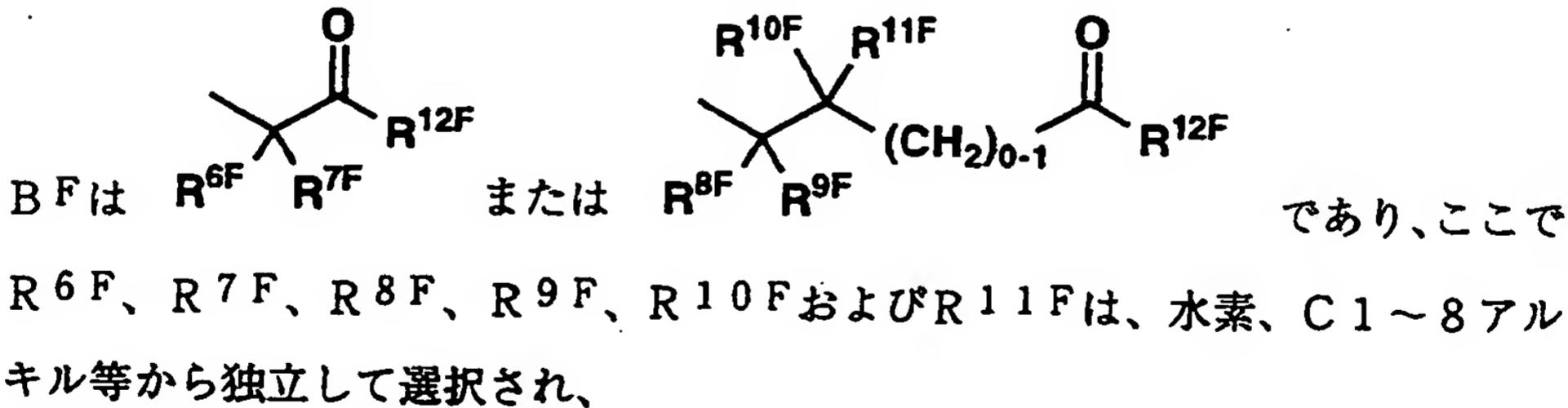
5 C0～8アルキル-SO_{nF}-C0～8アルキル、
(CH₂)_{0～6}-NR^{3F}-(CH₂)_{0～6}等であり、ここでnFは0～2の整数であり；

Z^FおよびA^Fは(CH₂)_{mF}、(CH₂)_{mF}O(CH₂)_{nF}、(CH₂)_{mF}NR^{3F}(CH₂)_{nF}、(CH₂)_{mF}SO₂(CH₂)_{nF}、(CH₂)_{mF}

10 S(CH₂)_{nF}、(CH₂)_{mF}SO(CH₂)_{nF}等から独立して選択され、ここで、mFおよびnFは0～6から独立して選択される整数であり、ただしA^Fが(CH₂)_{mF}であるとき、Z^FおよびA^Fと結合した“アリールF”環は少なくとも1個のヘテロ原子を含まなければならず；

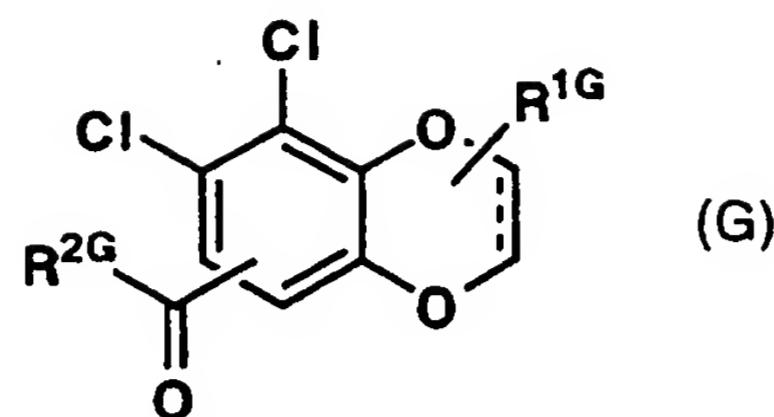
R^{5F}は水素、C1～6アルキル、C0～6アルキルオキシC0～6アルキル、

15 ハロゲン等であり；

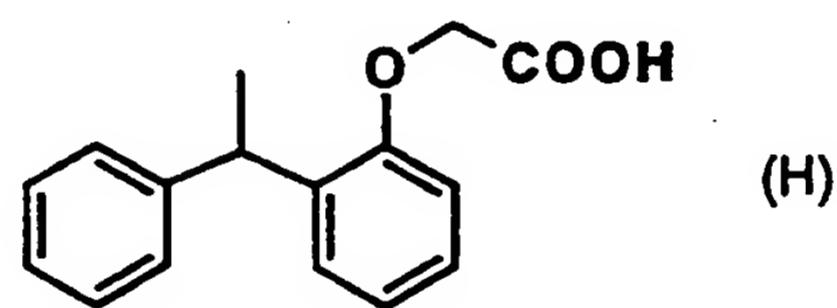


R^{12F}はヒドロキシ、C1～8アルキルオキシ等から選択される。)で示される化合物および医薬的に許容可能なその塩がフィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト活性に基づく血小板凝集抑制作用を有し、血栓症に有効であることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

(9) 特開昭61-118380号明細書には、一般式(G)



(式中、R^{1G}は保護されていてもよいヒドロキシメチルもしくはカルボキシ、R^{2G}は水素、直鎖状もしくは分岐状低級アルキルもしくは低級アルケニル、C 5 4～7環状アルキル、置換基を有してもよいフェニル、フェニル低級アルキル、ヒドロキシ、チエニルまたはフリル、破線は二重結合の存在もしくは不存在を表わす。) で示される化合物が降圧利尿作用を有することが記載されている。また、市販されている試薬として、例えば(10)式(H)



10

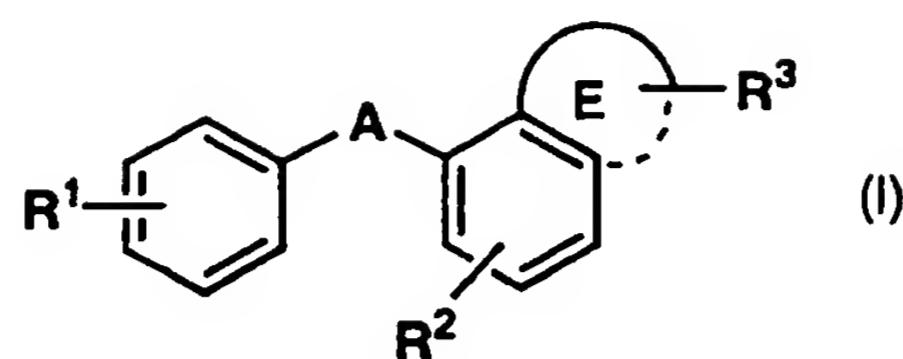
で示される2-(1-フェニルエチル)フェノキシ酢酸(Sailor社製)が知られている。

15

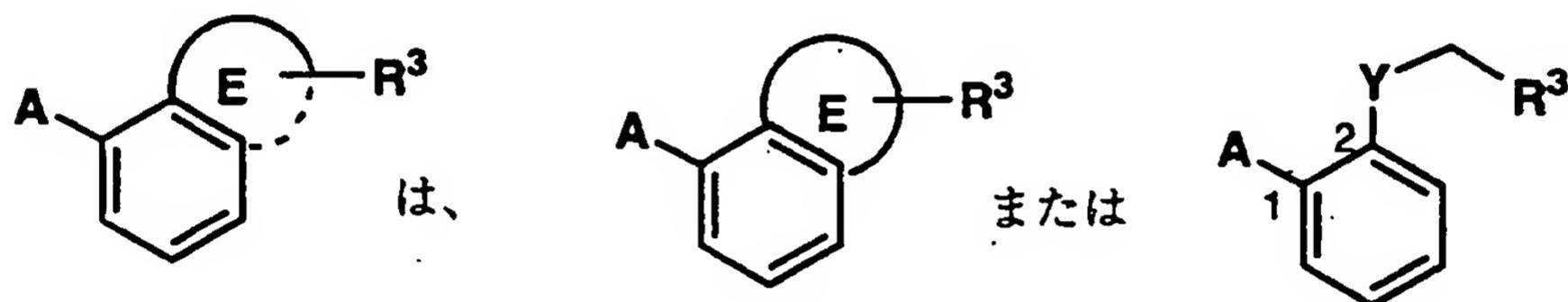
発明の開示

本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、
20 (1) 一般式(I)



(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、



(各式中、Aは直鎖のC1～3アルキレン基、-CO-基または
10 -CH(OH)-基を表わし、

R³は-COOR⁵基（基中、R⁵は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。）、または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、



1) 8～11員の飽和または不飽和の二環式炭素環基、または
15 2) 硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子から選択されるヘテロ原子を
1～3個含有する、飽和または不飽和の8～11員の二環式ヘテロ環基（この
環はさらにオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。）を表わし、
Yは、-O-、-S-または-NR⁷-基（基中、R⁷は水素原子またはC1～
4アルキル基を表わす。）を表わす。）で示される基を表わす。）
で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸
付加塩、またはそれらの水和物、

(2) それらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、および

(3) それらの製造方法に関する。

5

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基、およびアルコキシ基には直鎖のもの、分岐鎖のものが含まれる。また、分岐鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体基も含まれる。

10 一般式 (I) 中、R⁵およびR⁷によって表わされるC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。

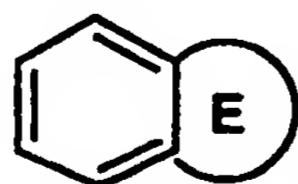
一般式 (I) 中、R¹およびR²によって表わされるC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基である。

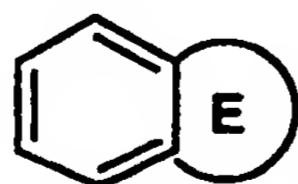
15 一般式 (I) 中、R¹およびR²によって表わされるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、R¹およびR²によって表わされるハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

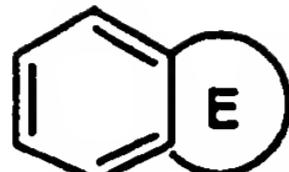
20 一般式 (I) 中、Aによって表わされる直鎖のC1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基であり、好ましくは、メチレン基である。

Aとして好ましくは、メチレン基、-CO-基であり、より好ましくは、-CO-基である。



一般式 (I) 中、によって表わされる8～11員の飽和または不飽和の二環式炭素環基としては、例えば、ペンタレン、インデン、ナフタレン、ジヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン等が挙げら

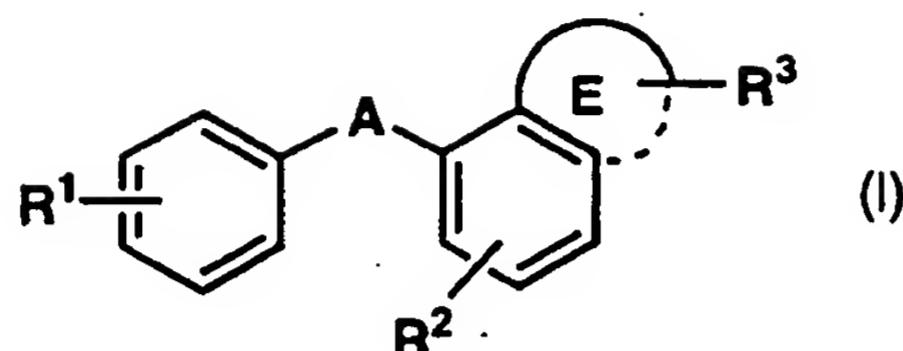
れる。



一般式 (I) 中、
 び／または窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1～3 個含有する、飽和または不飽和の 8～11 脂の二環式ヘテロ環基（この環はさらにオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。）としては、例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、
 10 ジヒドロイソベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、イソベンゾチアゾール、ジヒドロイソベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ジヒドロベンズイミダゾール、インダゾール、ジヒドロインダゾール、ベンゾフラザン、ジヒドロベンゾフラザン、クロメン、クロマン、イソクロメン、イソクロマンキノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、シンノリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、キノキサリン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、フタラジン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ベンズモルホリン、ベンズチオモルホリン、ジオキサインダン、ジチアナフタレン、ジヒドロジチアナフタレン、ベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾオキセピン、ジヒドロベンゾオキセピン、テトラヒドロベンゾオキセピン、ベンゾジオキセピン、ジヒドロベンゾジオキセピン、テトラヒドロベンゾジオキセピン、ベンゾジオキサン、ベンゾチアイン、ジヒドロベンゾチアイン、ベンゾチエピン、ジヒドロベンゾチエピン、テトラヒドロベンゾチエピン、ベンゾジチエピン、ジヒドロベ

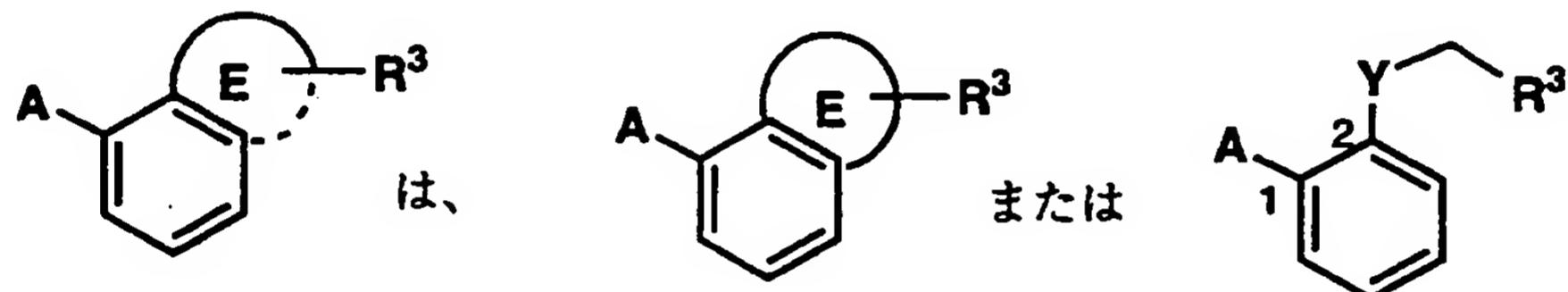
請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、



10 (各式中、Aは直鎖のC1～3アルキレン基、-CO-基または-CH(OH)-基を表わし、

R³は-COOR⁵基 (基中、R⁵は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、



15 1) 8～11員の飽和または不飽和の二環式炭素環基、または

2) 硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～3個含有する、飽和または不飽和の8～11員の二環式ヘテロ環基 (この環はさらにオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。) を表わし、

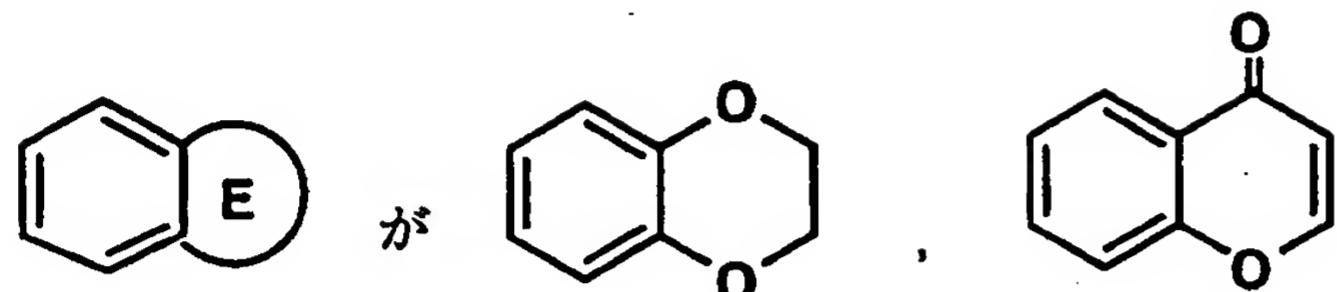
Yは、-O-、-S-または-NR⁷-基 (基中、R⁷は水素原子またはC1～

20 4アルキル基を表わす。) を表わす。) で示される基を表わす。)

で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸

付加塩、またはそれらの水和物。

2.



5 である請求の範囲 1 記載の化合物。

3.



である請求の範囲 1 または 2 記載の化合物。

10

4. Aがメチレン基または-CO-基である請求の範囲 1、2 または 3 記載の化合物。

5. 化合物が

15 1) (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、
2) (2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、
3) (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
20 チルベンゾイル)-1,4-ベンゾジオキサン、
4) (2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-1,4-ベンゾジオキサン、
5) (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ベンゾイル
-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、

6) (2 R S) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - ベンゾイル - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

7) (3 R S) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

5 8) (2 R S) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

9) (2 R S) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (4 - ペンチルフェニル) エチル) - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

10 10) (3 R S) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (4 - ペンチルフェニル) エチル) - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

11) (2 R S) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - ペンチルベンジル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

12) (3 R S) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - ペンチルベンジル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

15 13) (3 R S) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

14) (2 R S) - 2 - エトキシカルボニル - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

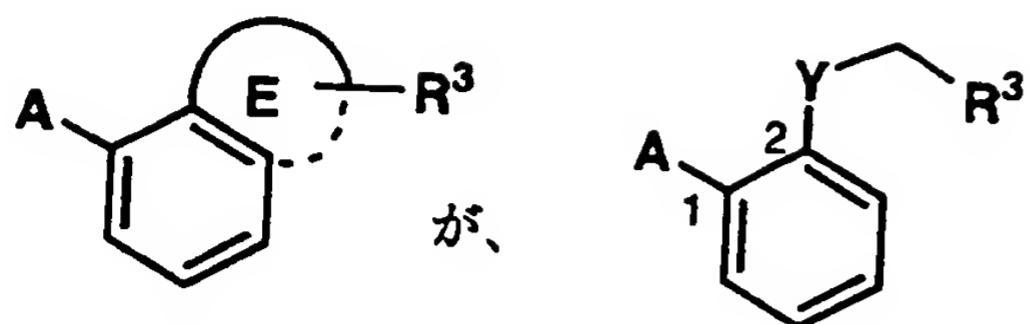
15) (3 R S) - 3 - カルボキシ - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

20 16) (2 R S) - 2 - カルボキシ - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン、または

17) (3 R S) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - ((1 R S) - 1 - (4 - ペンチルフェニル) - 1 - ヒドロキシメチル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサンまたは

25 それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲 1、2 または 3 記載の化合物。

6.



(式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)
で示される基である請求の範囲1記載の非縮合ベンゼン化合物。

5

7. 化合物が

- 1) 4-メチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 2) 4-クロロ-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 3) 4-t-ブチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 4) 4-メトキシ-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 15 5) 2-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼンまたは
- 6) 4-メチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)フェノキシ酢酸またはそれらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または6記載の化合物。

20

8. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖活性化受容体制御剤。

25 9. 一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、

またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤、脂質低下剤、または糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／
5 またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病またはシンドロームXのリスクファクター軽減剤。

10. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲8記載のペル
10 オキシソーム増殖薬活性化γ受容体制御剤。

11. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲9記載の血糖降下剤または脂質低下剤。

配列表

Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Fused or unfused benzen derivatives

<130> ONF-2767PCT

<150> JP 9-255787

<151> 1997-09-19

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc 60

gcgacggagt actgtccctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61/31/335,
A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19, C07C59/90

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61/31/335,
A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19, C07C59/90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 4205076, A (Shell Oil Company), 27 May, 1980 (27. 05. 80), Claims & EP, 18674, A1	1-4
X	JP, 5-140102, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 June, 1993 (08. 06. 93), Preparation Examples 5, 8 & EP, 512570, A1 & CA, 2068261, A & AU, 9215282, A	1, 4
A	JP, 61-118380, A (Shionogi & Co., Ltd.), 5 June, 1986 (05. 06. 86) & EP, 182302, A2 & US, 459567, A	1-11
A	JP, 61-50977, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 March, 1986 (13. 03. 86) & EP, 173516, A2 & US, 4780469, A	1-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
•A• document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	•T• later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
•E• earlier document but published on or after the international filing date	•X• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
•L• document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	•Y• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
•O• document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	•&• document member of the same patent family.
•P• document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
7 December, 1998 (07. 12. 98)Date of mailing of the international search report
15 December, 1998 (15. 12. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/04116

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl^e C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61K31/335, A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19, C07C59/90

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl^e C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61K31/335, A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19, C07C59/90

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	U.S. 4 205 076, A (Shell Oil Company), 27, 5月, 1980 (27. 05. 80), 請求の範囲 & EP, 1 867 4, A 1	1-4
X	J P, 5-140102, A (藤沢薬品工業株式会社), 8, 6月, 1993 (08. 06. 93), 製造例 5, 8 & EP, 5 125 70, A 1 & CA, 2 068 261, A & AU, 9 215 282, A	1, 4
A	J P, 61-118380, A (塩野義製薬株式会社), 5, 6月, 1986 (05. 06. 86) & EP, 1 823 02, A 2 & US, 4 595 767, A	1-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.12.98	国際調査報告の発送日 15.12.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福井悟 電話番号 03-3581-1101 内線 6853

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-50977, A (小野薬品工業株式会社), 13, 3月, 1986 (13.03.86) & EP, 173516, A2 & US, 4780469, A	1-11